

폐렴구균에 의한 지역사회획득 폐렴의 신속한 진단을 위한 요중 항원 검사의 평가

류남희, 하정숙, 전동석, 김재룡

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

Evaluation of Urinary Antigen Test for Rapid Diagnosis of Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia

Nam Hee Ryoo, Jung Sook Ha, Dong Suk Jeon, Jae Ryoung Kim

Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Keimyung University

Background : *Streptococcus pneumoniae* is one of the most common pathogens of community-acquired pneumonia (CAP) which needs rapid diagnosis and appropriate therapeutic approaches. We evaluated a new rapid urinary antigen test kit, NOW *S. pneumoniae* antigen test (Binax Inc., Maine, USA), for the detection of the *S. pneumoniae* antigen in the urine of patients who were suspected of CAP.

Methods : A total of 115 urine samples were tested during April to July, 2004. Patients were divided into 2 groups: the first was the patients who were suspected of CAP and the second was the patients with other disorders. Urinary antigen test was performed done by immunochromatographic methods and results were read within 15 minutes. All the urine samples were random and unconcentrated. The patients were reviewed clinically, together with the results of sputum and blood cultures, urinalysis and other laboratory tests.

Results : Overall mean age was 62-years old and male proportion was 59%: Group 1 had mean age of 63-years old and male 54% whereas group 2 had 60-years old and 76%. *S. pneumoniae* antigen was detected in the urine from 14 (12.2%) of 115 patients. Of the 14 patients with positive urinary antigen tests, 12 were from 90 patients with CAP with fever, leukocytosis and appropriate radiological findings, giving the sensitivity of 13.3%; the remaining 2 patients were from 25 patients with other disorders. Only 2 of the 12 patients showed *S. pneumoniae* in sputum or blood cultures, respectively. Urinary antigen was not detected in 23 of the 25 patients with other disorders, giving the specificity of 92%.

Conclusions : Since this simple and rapid urinary antigen test showed low sensitivity in this study, the clinical symptoms and signs and radiological findings of patients should be reviewed together with the results of the urine test for early and accurate diagnosis and treatment, consistent clinical symptoms and signs with radiological studies are inevitable. Thus further studies would be necessary. The urinary antigen test showed high specificity and therefore should be a useful adjunct to cultures to be in aid of the diagnosis of CAP. (Korean J Clin Microbiol 2004;7(2):178-181)

Key words : Urinary antigen test, *Streptococcus pneumoniae*, Community-acquired pneumonia

접 수 일: 04/8/24 게재승인일: 04/8/31

교신저자: 류남희

(700-821) 대구시 중구 동산동 194번지

계명대학교 동산의료원 진단검사의학과

TEL: (053)250-7950 FAX: (053)250-7275

E-mail: nhryoo@dsmc.or.kr

서 론

폐렴구균은 성인과 아동에서 지역사회 획득 폐렴을 일

으키는 주요 원인균 중 가장 흔히 동정되고 있다. 폐렴구균이 주요 원인균임에도 불구하고 관습적인 진단 검사의 제한점으로 다소 동정이 어려운 실정이다. 폐렴구균의 혈액배양에서의 동정은 예민도가 떨어지며 객담배양에서의 폐렴구균은 균거집락에 의할 수 있고 폐실질의 흡인 검사는 드물게 시행되기 때문이다[1]. 또한 지역적으로 분리율의 차이는 병원마다 혈액배양 검사를 의뢰하는 횟수와 양상이 다양하고 환자의 의뢰 양상에 차이가 나기에 폐렴구균에 대한 검사방법의 민감도가 다양할 수 있다고 하였다[2]. 이에 폐렴이 의심될 경우 진단적인 도움을 주고자 중합효소 연쇄반응이나 항원 검출 등의 방법이 개발되었다. 그러나, 라텍스 응집법을 이용하거나 역면역 전기 영동법을 이용하여 항원을 검출하는 검사 방법들은 폐렴구균의 특정형을 검출하기에 예민도와 특이도가 낮아 진단적 검사방법으로는 적절하지 않다고 했다[3-6]. 새로이 개발된 항원 검사인 NOW 폐렴구균 항원 검사는 면역크로마토그래피법을 이용하여 폐렴구균의 모든 종에 대한 다당류 항원을 소변에서 검출한다. 여러 연구에서 높은 예민도와 특이도로 진단적인 가치가 크다고 알려져 있으며 간편한 검사 방법과 빠른 결과로 인하여 임상적으로 많이 이용되고 있다. 이에 저자들은 본원 응급실과 병실에서 폐렴이 의심되는 환자를 대상으로 면역크로마토그래피법을 이용한 요중 폐렴구균 항원 검사를 실시하여 균을 조기에 검출할 수 있는지 그리고 양성으로 나온 환자들에 있어서의 진단적 유용성이 있는지 살펴보고자 하였다.

재 료 및 방 법

2004년 4월부터 7월까지 계명대 동산의료원 검사실로 요중 폐렴구균 항원 검사가 의뢰된 115례에 대하여 조사하였다. 폐렴으로 의심되는 90명의 환자를 제 1군으로 다른 질환으로 원인배제를 위해 검사를 실시한 25명의 환자를 제 2군으로 분류하였다. 이들 환자를 대상으로 연령, 성별, 선행질환, 발열 여부, 백혈구와 호중구의 증가 여부, 신 기능검사(BUN, creatinine), C-reactive protein (CRP) 또는 erythrocyte sediment rate (ESR)와 소변검사 그리고 방사선 소견 등을 의무기록을 토대로 조사하였다. 요중 항원 검사결과 양성을 보인 환자에 대해서는 객담과 혈액 배양검사 결과를 후향적으로 조사하여 결과의 양성 예측치를 살펴보았다.

요중 폐렴구균 항원검사는 키트(NOW *S. pneumoniae* antigen test (Binax Inc., Portland, Maine, USA)를 이용하였으며 채도된지 한 시간을 넘기지 않도록 하여 검사를 실시하였다. 날개 포장이 되어있는 키트를 꺼내 편평한 검사대 위에 놓았고 Binax 면봉으로 소변을 충분히 적신 후 키트내의 두개의 구멍 중 아래쪽을 통과하여 위쪽 구멍으로 면봉의 끝부분이 바깥으로 잘 나오도록 삽입하였다. 시약 A를 수직이 되도록 들고 아래쪽 구멍에 떨어지도록 하여 천천히 3방울을 떨어뜨렸다. 곧바로 오른쪽 면의 가장자리에 있는 집착종이를 떼어내고 두면이 겹쳐지도록 덮어 봉하였다. 반응 15분 후에 키트 뒤쪽에 나타나는 대조선과 양성반응선의 결과를 보고 판독하였다.

Table 1. General summaries of patients with positive urinary antigen test.

Age/ sex	Sputum culture	Blood culture	Diagnosis	Underlying disorders	WBC ($\times 10^3/L$, N%)	BUN/Cr	Urinalysis (pH/albumin or glucose)
67/M	AHS	NG	Pneumonia	HTN, DM	8.3/88	13/1.1	8/-
84/M	AHS	NG	Pneumonia	Asthma	14.6/92	22/1.1	5/-
76/F	NT	NG	Pneumonia	HPT	16.3/90	14/0.8	6/-
71/F	NT	NG	Pneumonia		8.4/76	15/1.0	NT
86/F	AHS	NG	Pneumonia	DM	21.1/87	11/0.8	7/-
71/F	AHS	NG	Pneumonia	DM, CHF	5.6/76	20/1.1	6/-
57/F	AHS, <i>Neisseria</i> spp.	SPN	Pneumonia		23.4/92	11/1.0	8/-
70/M	AHS, CAL	NG	Pneumonia	MS, AS	13.7/94	39/1.1	6/albumin
65/F	NT	NG	Pneumonia	Lung ca.	16.7/86	18/0.8	7/-
68/M	SEP	NG	Pneumonia	COPD, DM	10.2/77	10/1.0	6/-
75/F	SPN, CAL	NG	Pneumonia		5.1/84	19/0.9	5/albumin
69/M	AHS, Micrococci	NG	Pneumonia	Bladder ca.	17.6/94	20/1.2	6/-
64/M	NT	NG	Lung metastasis	HCC	6.0/87	16/0.8	6/glucose
69/M	CAL	NG	General weakness	CI, ulcer	8.8/96	23/0.7	7/albumin

Abbreviations: AHS, α -hemolytic Streptococci; AS, aortic stenosis; CAL, *Candida albicans*; CHF, congestive heart failure; CI, cerebral infarction; COPD, chronic obstructive pulmonary disorder; DM, diabetes mellitus; HCC, hepatocellular cancer; HPT, hyperparathyroidism; HTN, hypertension; MS, mitral stenosis; N, neutrophil; NG, no growth; NT, not tested; SEP, *Staphylococcus epidermidis*; SPN, *Streptococcus pneumoniae*; WBC, white blood cells.

결 과

검사가 실시된 115명 환자의 평균나이는 62세로 11세부터 90세까지였으며 남자는 59%로 68명이었다. 폐렴이 의심되는 제 1군은 63세의 평균나이를 보였고 남자는 54%였다. 제 2군은 평균나이가 60세였고 25명 중 19명이 남자로 76%였다.

총 115례의 검사 중 14건에서 양성(12.2%)으로 나타났으며 폐렴이 의심되는 환자 90명 중 12명이 요중 폐렴구균 항원을 보여 13.3%의 예민도를 보였다. 제 2군에서는 25명 중 2명에서 양성반응을 보여 8.0%의 위양성율을 보였으며 23명에서 음성으로 나타나 92%의 특이도를 보였다.

양성으로 나타난 14명의 환자 중 12명에서 임상과 검사 소견 그리고 방사선 소견 상으로 폐렴과 일치하였기에 양성 예측치는 85.7%였다. 이들 중 2명의 환자에서 각각 객담과 혈액에서 폐렴구균이 검출되었다. 그러나 나머지 12명 환자의 혈액배양에서는 균의 증식이 검출되지 않았고, 객담배양에서는 배양 검사가 실시되지 않은 3명의 환자를 제외하고는 모두 정상 상재세균이 분리되었다(Table 1). 또한 양성으로 나온 환자 중 폐렴이 의심되는 환자와 아닌 환자들 간의 백혈구 증가여부와 호산구증다증의 여부를 연관지어 살펴본 결과 유의한 소견이 없었으며 모두에서 백혈구 증가 또는 호산구의 절대적이거나 상대적인 증가가 있었다. 신기능 검사 결과와 소변 검사 결과 간에도 특이 소견이 없었다(Table 1).

고 찰

폐렴구균에 의한 감염의 진단은 객담이나 혈액을 이용한 전통적인 배양법이 있으며, 폐렴구균의 항원 검출 검사법으로 라텍스 응집법, 역면역 전기영동법 그리고 면역크로마토그래피법이 있다. 라텍스 응집법과 역면역 전기영동법을 이용한 항원검출 검사는 평균 50% 미만의 민감도를 보였다[8-10]. 폐렴구균에 대한 항원 검사 항원 검출법 중 면역크로마토그래피법은 폐렴구균의 모든 종에 대한 세포벽의 C-다당류의 검출이 가능하기에 다른 방법에 비해 높은 예민도를 가진다[7,11-12]. 결과 판정의 시간 연장이나 검체의 농축여부에 따라 미약한 예민도의 차이가 있었으나 오히려 신속성과 간편성을 강조하는 검사의 취지에 바르지 못하다하여 권장되지 않는다고 하였다[7]. 저자들은 키트에서 권장하는 데로 검체는 농축하지 않았으며 결과 판독은 정확하게 15분 내에 이루어졌다.

Murdoch 등을 비롯한 여러 연구보고에 의하면 폐렴구균의 요중 항원 검출의 예민도는 75%이상으로 높은 반면 본 연구에서는 13.3%로 너무 낮았다[1,7,11-12]. 낮은 예민도는 무엇보다 환자군의 선택에 bias가 있는 것으로 생각되는데 본 연구에서는 검사가 이미 실시된 환자들을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 응급실이나 병실에서 먼저 검사가 의뢰된 상태였으며 환자가 이미 항생제

를 복용하고 수일이 지나 의뢰된 경우가 소수에서 있었다. 그러나, Smith 등은 항생제 복용후의 요중 항원 검출률을 알아보았는데 항생제 복용 3일 후에도 83%에서 지속적으로 양성으로 나타났다고 했으며 일부는 7일까지도 검출이 가능했다고 하였다[7]. 제 1군에는 폐렴증상을 보이는 환자들을 무작위로 포함 하였으나 추후 일부 환자에서는 결핵에 의한 폐렴인 것으로 밝혀져 많은 bias가 작용된 것으로 판단된다. 요중 항원검사결과 음성으로 나온 78명의 환자에 대해서는 원인균에 대한 배양 검사 결과 정상 상재세균 등에 의한 비특이적인 결과를 보였다. 이는 환자의 일부(25/78, 32%)에서 고혈압이나 당뇨 등의 기저질환이 있는 상태였으므로 면역부전에 의한 상재세균의 감염으로도 해석해 볼 수 있었다.

면역크로마토그래피법을 이용한 요중 폐렴구균의 항원 검사는 성인에서 더 좋은 결과를 보이는데 이는 소아에서는 폐렴구균의 상기도 보균율이 높기 때문에 위양성률이 높아지고 따라서 특이도가 아주 낮아진다고 했다[13-14]. 본 연구에서는 검사가 실시된 115명 중 11세와 15세가 각각 1명씩 있었고 나머지는 모두 21세 이상이였다. 따라서 본 연구에서 대상이 대부분 성인인 점과 제 2군에서 2명을 제외한 23명에서 모두 요중 항원 검사결과 음성으로 나온 것은 다른 연구에서와 같이 90%이상의 높은 특이도를 보였다.

본 연구의 취지는 지역사회획득 폐렴의 원인균인 폐렴구균을 조기에 검출하고 아주 간편하고 신속한 방법으로 검사를 할 수 있는 요중 항원 검출 검사를 본원에서 실시하게 됨으로써 양성으로 나온 환자들을 대상으로 폐렴구균의 감염을 확인할 수 있는지를 알아보고자 하였다. 환자군 선택에서 다소 bias가 작용하여 그 민감도가 낮게 검출된 것으로 나타났으나 앞으로 지속적인 검사결과 판독과 환자의 임상적 양상 및 배양결과를 추적 관찰하여 봄으로써 요중 폐렴구균 항원 검사의 유용성을 파악할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : *Streptococcus pneumoniae* (폐렴구균)는 지역사회획득 폐렴의 원인균으로 가장 흔한 원인균으로 분리되므로 신속한 동정과 적절한 치료가 요구된다. 지역사회획득 폐렴이 의심되는 환자들을 대상으로 폐렴구균 요중 항원검사 키트인 NOW S. *pneumoniae* antigen test (Binax Inc., Maine, USA)를 이용하여 그 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법 : 2004년 4월부터 7월까지 본원 응급실과 병실에서 의뢰된 총 115례의 폐렴구균 요중 항원 검사를 실시하였다. 지역사회획득 폐렴이 의심되는 90례(제 1군)와 다른 질환을 목적으로 검사를 실시한 25례(제 2군)가 있었다. 면역크로마토그래피법을 이용한 요중 폐렴구균 항원 검사는 15분내에 결과 판독이 가능하였으며 검체는

농축하지 않고 이용하였다. 임상적 특징, 배양검사와 소변검사 및 다른 검사 결과도 같이 알아보았다.

결 과 : 평균 연령은 62세였고 남자가 59%였는데 제 1군의 평균 나이는 63세이며 성별분포는 남자가 54%이었고 제 2군의 평균 60세이며 남자가 76%이었다. 총 115건의 SPN 검사 중 14례(12.2%)에서 양성을 보였다. 양성을 보인 14례 중 12례는 제 1군의 90명 중의 환자로 임상 증상, 검사소견 그리고 방사선학적 소견상 지역사회획득 폐렴이 있어서 13.3%의 예민도를 보였으며 2례는 제 2군의 환자였다. 양성으로 나온 환자 중 두 명에서 각각 객담과 혈액 배양검사결과 폐렴구균이 동정되었다. 폐렴이 아닌 다른 질환이 있는 환자 25명 중 23례에서 음성으로 나타나 92.0%의 특이도를 보였다.

결 론 : 간편하고 빠르게 시행할 수 있는 요중 폐렴 원인균의 항원검사는 비록 본 연구에서는 낮은 예민도를 보였기에 신속하고 정확한 진단과 조기 치료를 위해서는 임상증상과 방사선 소견 등이 함께 판독되어야 하겠으며 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다. 요중 항원 검사는 높은 특이도를 보였기에 배양검사결과와 함께 임상적으로 유용할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Murdoch, DR, Laing RTR, Mills, GD, Karalus, NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol 2001;39:3495-8.
2. Smith MD, Stuart J, Andrews N, Telfer Brunton AW, Cartwright KAV. Invasive pneumococcal infections in South and West England. Epidemiol Infect 1998;120:117-123.
3. Ajello GW, Bolan GA, Hayes PS, Lehmann D, Montgomery J, Feeley JC, et al. Commercial latex agglutination test for detection of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* antigens in patients with bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1987;25:1388-91.
4. Harrison LH, Steinhoff MC, Sridharan G, Castelo A, Khallaf N, Ostroff SM, et al. Monovalent latex agglutination reagents for the diagnosis of nonmeningitic pneumococcal infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;24:1-6.
5. van der Auwera P, Andre A, Builliard G, Legrand JC, Gordts B, Van Landuyt H, et al. Comparison of latex agglutination and counterimmunoelectrophoresis in the diagnosis of acute *Streptococcus pneumoniae* infections. Eur J Clin Microbiol 1983;2:534-40.
6. Lenthe-Eboa S, Brighthouse G, Auckenthaler R, Lew D, Zwahlen A, Lambert PH, et al. Comparison of immunological methods for diagnosis of pneumococcal pneumonia in biological fluids. Eur J Clin Microbiol 1987;6:28-34.
7. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DAB, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: A prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol 2003;41:2810-3.
8. Boersma WG, Lowenberg GA, Holloway Y, Kuttscrutter H, Nijder JA, Koeter GH. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community acquired pneumonia. Thorax 1991;46:902-6.
9. Bromberg K, Tannis G, Rodgers A. Pneumococcal C and type polysaccharide detection in the concentrated urine of patients with bacteremia. Med Microbiol Immunol 1990;179:335-8.
10. Cerosaletti KM, Roghmann MC, Bentley DW. Comparison of latex agglutination and counterimmunoelectrophoresis for the detection of pneumococcal antigen in elderly pneumonia patients. J Clin Microbiol 1985;22:553-7.
11. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest 2001;119:243-9.
12. Farina C, Arosio M, Vailati F, Moili F, Goglio A. Urinary detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen for diagnosis of pneumonia. New Microbiol 2002;25:259-63.
13. Dowell SF, Garman FL, Liu G, Levine, OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. Clin Infect Dis 2001;32:824-5.
14. Hamer DH, Egas J, Estrella B, MacLeod WB, Griffiths JK, Sempertegui F. Assessment of the Binax Now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. Clin Infect Dis 2002;34:1025-8.